PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
C07D 413/06, A61K 31/445

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/18793

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Mai 1998 (07.05.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05590

(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Oktober 1997 (10.10.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 43 790.3 30. Oktober 1996 (30.10.96) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D–64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: PRÜCHER, Helmut [DE/DE]; Königsbergerstrasse 9, D–64646 Heppenheim (DE). GOTTSCHLICH, Rudolf [DE/DE]; Buchenweg, D–64354 Reinheim (DE). LEIBROCK, Joachim [DE/DE]; Jahnstrasse 4B, D–64347 Griesheim (DE).

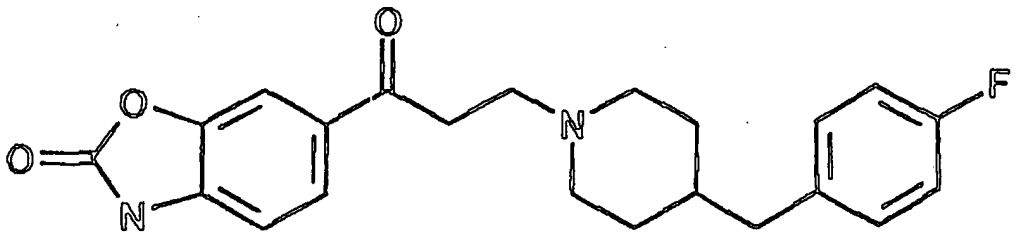
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D–64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: BENZOXAZOLE DERIVATIVE WITH AN AFFINITY TO BINDING SITES OF AMINO ACID RECEPTORS

(54) Bezeichnung: BENZOXAZOLDERIVAT MIT AFFINITÄT ZU BINDUNGSSTELLEN VON AMINOSÄUREREZEPTOREN



(I)

(57) Abstract

The compound 6–{3–[4–(fluorobenzyle)–piperidine–1–yl]–propionyl}–3H–benzoxazole–2–one having formula (I) and its physiologically acceptable salts. Said compound can be used as an excitatory amino acid antagonist to combat neurodegenerative diseases including cerebrovascular diseases, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease or Huntingdon's disease, cerebral ischemias, heart infarctions or psychoses.

(57) Zusammenfassung

Die Verbindung 6–{3–[4–(4–Fluorobenzyl)–piperidin–1–yl]–propionyl}–3H–benzoxazol–2–on der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze kann als exzitatorischer Aminosäuren–Antagonist zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer–, der Parkinson– bzw. der Huntington–Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen eingesetzt werden.

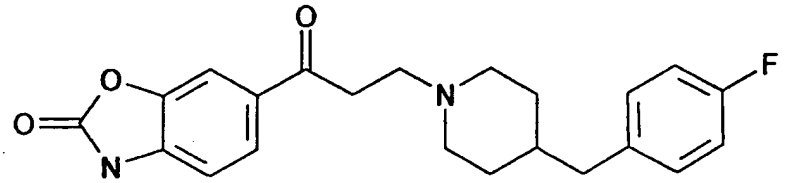
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

BENZOXAZOLDERIVAT MIT AFFINITÄT ZU BINDUNGSSTELLEN VON AMINOSÄUREREZEPTOREN

Die Erfindung betrifft die Verbindung 6-{3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzoxazol-2-on der Formel I



I

sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze.

Benzylpiperidinderivate mit hoher Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren sind aus der EP 0 709 384 A1 bekannt.
In bezug auf dieses Schutzrecht ist die erfindungsgemäße Verbindung als Auswahlerfindung anzusehen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindung der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle und deutlich bessere pharmakologische Eigenschaften im Vergleich zum Stand der Technik besitzt. Vor allem zeigt sie eine besonders hohe Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren, insbesondere zur Ifenprodil-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor (NMDA = N-Methyl-D-aspartat), die die Polyamin-Bindungsstelle allosterisch moduliert. Die Verbindung eignet sich zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten. Ebenso kann der neue Wirkstoff als Analgetikum oder Anxiolytikum sowie zur Behandlung von Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien oder Infarkten verwendet werden. Ferner eignet sie sich zur Behandlung von Psychosen, bedingt durch überhöhte Aminosäurespiegel.

Der [3H]-CGP-39653-Bindungstest für die Glutamat-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors kann beispielsweise nach der Methode von M.A.Stills et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991), durchgeführt werden. Der Test für die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors ist durchführbar nach der Methode von M.B. Baron et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991). Die in-vitro-Aminosäurefreisetzung ist gemäß der Methode von D. Lobner und P. Lipton (Neurosci. Lett. 117, 169-174 (1990)) nachweisbar.

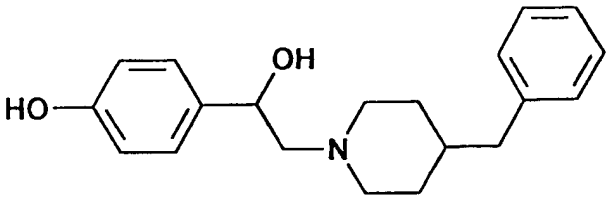
Die Wirkung gegen Morbus Parkinson, d.h. die Potenzierung des L-DOPA-induzierten kontralateralen Drehens bei hemiparkinsonischen Ratten, ist nach der Methode von U. Ungerstedt und G.W. Arbuthnott, Brain Res. 24, 485 (1970) nachweisbar.

Besonders geeignet ist die Verbindung zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfällen sowie zum Schutz vor und zur Behandlung von Hirnödemen und Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems, vor allem Hypoxie oder Anoxie.

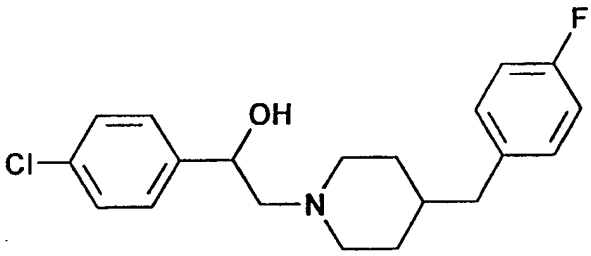
Die genannten Wirkungen können außerdem nach den Methoden nachgewiesen oder überprüft werden, wie sie in den folgenden Literaturstellen beschrieben sind:
J.W. McDonald, F.S. Silverstein und M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster und G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); S.M. Rothmann, J.H. Thurston, R.E. Hauhart, G.D. Clark und J.S. Soloman, Neurosci. 21, 73 (1987) oder M.P. Goldbert, P.-C. Pham und D.W. Choi, Neurosci. Lett. 80, 11 (1987).

Aus den nachfolgend aufgeführten Literaturstellen sind verschiedene Antagonisten bekannt, die verschiedene Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors blockieren können:
W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink und G. Quack, Drug, News & Perspectives 8, 261 (1995), K.R. Gee, Exp. Opin. Invest. Drugs 3, 1021 (1994) und J.J. Kulagowski und L.L. Iversen, J. Med. Chem. 37, 4053 (1994).

Ifenprodil und Eliprodil der Formeln III bzw. IV können den NMDA-Rezeptor blockieren, indem sie eine Wechselwirkung mit der modulatorischen Polyamin-Bindungsstelle eingehen (C.J. Carter, K.G.Lloyd, B. Zivkovic und B. Scatton, J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 475 (1990)).



III



IV

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäße Verbindung eine wesentlich verbesserte Bindung im Vergleich zu Eliprodil und Ifenprodil aufweist. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Da Ifenprodil und Eliprodil mit der Polyamin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor wechselwirken, wurde die antagonistische Aktivität in einem Spermin-stimulierten [^{3}H]MK-801 (Dizocilpine) - Bindungstest ermittelt. In der Gegenwart von Sättigungskonzentrationen von Glycin und NMDA, kann Spermin noch die Bindung von MK-801 erhöhen, die durch Ifenprodil, Eliprodil und ganz besonders wirksam durch die erfindungsgemäße Verbindung inhibiert wird.

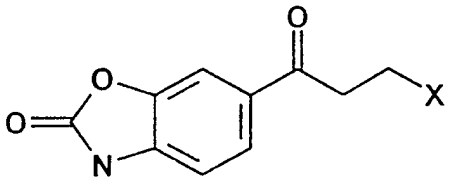
Zusätzlich wurden die drei Verbindungen in einem [^{3}H]GABA (γ-Aminobuttersäure) - Freisetzungstest, analog J. Dreijer, T. Honoré und A. Schousboe, Neurosci. 7, 2910 (1987), der als in-vitro-Modell die antagonistische Funktion in der Zelle beschreibt, miteinander verglichen. Auch hier zeigt die erfindungsgemäße Verbindung die beste Wirksamkeit (Tabelle I).

Gegenstand der Erfindung ist demgemäß die Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Antagonist an Rezeptoren von exzitatorischen Aminosäuren, wie z.B. Glutaminsäure bzw. deren Salze.
Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

Die Verbindung der Formel I kann als Arzneimittelwirkstoff in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel II



II

worin X Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit 4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin

umsetzt,

und/oder

b) daß man die Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Die Verbindung der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Verbindung der Formel I kann vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit 4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel II in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet X vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).
Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.
Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.
Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa

-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B.

Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine wirksame Menge der Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO_2 oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindung der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze kann als exzitatorische Aminosäure-Antagonist bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen verwendet werden.

Dabei kann die erfindungsgemäße Substanz in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Beispiel 1

Eine Suspension von 5,5 g 6-(3-Chlorpropionyl)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on in 50 ml Ethanol wird mit 5,7 g 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin Hydrochlorid und 7,2 ml Triethylamin versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur nach und arbeitet wie üblich auf und erhält 8,5 g 6-{3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzoxazol-2-on, F. 162-170°.

Das so erhaltene Produkt wird in 85 ml Isopropanol suspendiert, mit 8,5 ml HCl/Diethylether (gesättigt) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene 6-{3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzoxazol-2-on, Hydrochlorid wird abgetrennt und getrocknet (8,8 g; F. 198-202°).

Pharmakologische Tests

1. Radioligand-Bindungstest [^{3}H]MK-801

Cortex aus Wistar-Ratten wurde homogenisiert. Das Homogenat wurde anschließend zentrifugiert (2.100 rpm, 20 min., 4 °C, Sorvall SS-34 Rotor) und der Überstand bei 20.000 rpm 10 Minuten zentrifugiert. Das Pellet wurde in Eiswasser resuspendiert und zentrifugiert. Der Vorgang wurde dreimal wiederholt. Anschließend erfolgte die Resuspension in 5 mM Tris-HCl, pH 7.4.

Für die Verwendung im Test wurde das Pellet in Tris-Puffer resuspendiert. Die Inkubationslösungen enthielten 8 nM [^{3}H]MK-801, 10 mg/ml Originalgewebe, 100 µM NMDA, 50 µM Glycin und 7,5 µM Spermin, jeweils unterschiedliche Konzentrationen an Ifenprodil, Eliprodil oder 6-{3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzoxazol-2-on und wurden bei 0 °C 1 Stunde lang inkubiert. Die Inkubation wurde durch schnelle Filtration (Whatman GF/C) beendet.

Die nichtspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 100 µM MK-801 bestimmt.

Die Testergebnisse der Bindungstests mit Ifenprodil, Eliprodil und 6-{3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzoxazol-2-on ("A") sind

in der nachfolgenden Tabelle I zusammengefaßt. Für die Bindungstests sind die IC_{50}-Werte angegeben, d.h. die Konzentrationen in nmol/Liter, die 50 % der Liganden-Bindung an dem entsprechenden Rezeptor inhibieren.

Zusätzlich angegeben ist das Ergebnis des [^{3}H]GABA- Freisetzungstests, ebenfalls ausgedrückt in nmol/Liter.

Tabelle I

Bindung und Freisetzung von Ifenprodil, Eliprodil und "A"
IC_{50}-Werte in nMol/Liter, n = Zahl der Versuche.

Ligand : [^{3}H] Ifenprodil	NMDA-Rezeptor-Bindungsstelle: Ifenprodil	Ifenprodil	Eliprodil	"A"
		23,3 ± 5,1 (n=3)	97,0 ± 12,1 (n=3)	3,9 ± 1,6 (n=3)
Ligand : [^{3}H] MK 801	NMDA-Rezeptor-Bindungsstelle: Polyamin	Ifenprodil	Eliprodil	"A"
		5950 ± 3985 (n=11)	6630 ± 2800 (n=3)	16,7 ± 2,5 (n=3)
[^{3}H]GABA	Stimulus: 5 µM NMDA	690 ± 173 (n=4)	1760 ± 851 (n=5)	77,8 ± 56 (n=12)

Die pharmakologischen Daten beweisen die überraschend gute antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I für den NMDA-Rezeptor.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g des Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g des Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g des Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg des Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

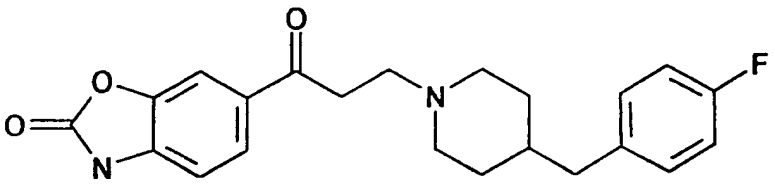
Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Die Verbindung 6-{3-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-propionyl}-3H-benzoxazol-2-on der Formel I

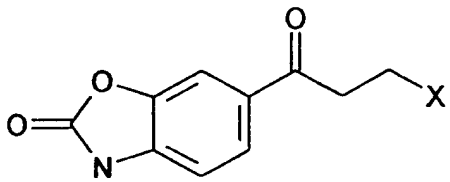


I

sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin X Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit 4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin

umsetzt,

und/oder

b) die Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

3. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

4. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt der Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonist zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

6. Verwendung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als exzitatorische Aminosäuren-Antagonist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/EP 97/05590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D413/06 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1 May 1996 cited in the application see page 15, line 16 - line 17; example 10 -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 January 1998	06.02.98

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. nal Application No
PCT/EP 97/05590

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 709384 A	01-05-96	DE 4438810 A	02-05-96
		DE 19526269 A	23-01-97
		AU 3443595 A	09-05-96
		CA 2161618 A	01-05-96
		CN 1128762 A	14-08-96
		CZ 9502816 A	15-05-96
		FI 955184 A	01-05-96
		HU 76068 A	30-06-97
		JP 8225569 A	03-09-96
		NO 954349 A	02-05-96
		PL 311185 A	13-05-96
		SK 135595 A	05-06-96
		US 5698553 A	16-12-97
		ZA 9509170 A	27-05-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr ates Aktenzeichen
PCT/EP 97/05590

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D413/06 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1.Mai 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 15, Zeile 16 - Zeile 17; Beispiel 10 -----	1-7

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22.Januar 1998	06.02.98
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	**Bevollmächtigter Bediensteter** Herz, C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inten ıales Aktenzeichen
PCT/EP 97/05590

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 709384 A	01-05-96	DE 4438810 A	02-05-96
		DE 19526269 A	23-01-97
		AU 3443595 A	09-05-96
		CA 2161618 A	01-05-96
		CN 1128762 A	14-08-96
		CZ 9502816 A	15-05-96
		FI 955184 A	01-05-96
		HU 76068 A	30-06-97
		JP 8225569 A	03-09-96
		NO 954349 A	02-05-96
		PL 311185 A	13-05-96
		SK 135595 A	05-06-96
		US 5698553 A	16-12-97
		ZA 9509170 A	27-05-96